

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sistem imun merupakan mekanisme pertahanan biologis utama yang berfungsi menjaga homeostasis tubuh terhadap paparan agen patogen seperti virus, bakteri, dan parasit. Sistem ini bekerja melalui koordinasi antara sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif untuk mendeteksi, merespons, serta mengeliminasi ancaman biologis sekaligus membatasi kerusakan jaringan akibat inflamasi berlebihan (Abbas et al., 2018; Murphy and Weaver, 2017). Sistem imun bawaan berperan sebagai respons awal yang cepat dan nonspesifik, melibatkan barier fisik, sel fagositik, sistem komplemen, serta mediator inflamasi yang diaktifkan melalui pengenalan pola molekul patogen oleh reseptor pengenalan pola atau *pattern recognition receptors* (PRRs) (Medzhitov, 2001). Salah satu kelompok PRRs yang paling banyak dipelajari adalah *Toll-like receptors* (TLRs), yang mengenali struktur konservatif patogen atau *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Aktivasi TLR memicu kaskade sinyal intraseluler yang berujung pada aktivasi jalur transduksi sinyal utama sistem imun bawaan, khususnya *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) dan *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription* (JAK/STAT) (Kawai and Akira, 2006; Lawrence, 2009). Jalur NF- $\kappa$ B berperan sentral dalam regulasi ekspresi gen-gen sitokin proinflamasi dan peptida antimikroba, sedangkan jalur JAK/STAT berfungsi dalam transmisi sinyal sitokin yang mengatur respons imun, proliferasi sel, serta homeostasis jaringan (O'Shea and Plenge, 2012).

Meskipun bersifat protektif, aktivasi sistem imun yang berlebihan atau tidak terkontrol dapat menyebabkan inflamasi kronis dan berkontribusi terhadap berbagai penyakit degeneratif dan autoimun. Oleh karena itu, regulasi respons imun yang seimbang menjadi aspek krusial dalam menjaga fungsi fisiologis tubuh (Medzhitov, 2008). Dalam konteks ini, imunomodulator berperan sebagai agen yang mampu mengatur respons imun, baik dengan meningkatkan aktivitas pertahanan tubuh (imunostimulator) maupun menekan respons imun yang berlebihan (imunosupresor), sesuai dengan kebutuhan fisiologis (Masihi, 2003).

Tanaman obat telah lama dimanfaatkan sebagai sumber imunomodulator alami. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa metabolit sekunder tanaman, seperti flavonoid, senyawa fenolik, polisakarida, alkaloid, dan terpenoid, memiliki kemampuan untuk memodulasi respons imun melalui pengaruhnya terhadap jalur TLR, NF- $\kappa$ B, dan JAK/STAT (Chakka et al., 2021; Spelman et al., 2006). Senyawa-senyawa tersebut diketahui dapat meningkatkan aktivitas fagositik makrofag, proliferasi limfosit, serta mengatur produksi sitokin, sekaligus berperan sebagai antioksidan yang melindungi sel imun dari stres oksidatif (Middleton et al., 2000).



**Gambar 1.1 Sarang Semut Papua (Hertiani et al., 2010)**

Sarang Semut (*Myrmecodia pendens* Merr. & Perry) merupakan tanaman obat endemik Papua yang termasuk dalam famili Rubiaceae dan dikenal luas dalam pengobatan tradisional masyarakat setempat. Tanaman ini hidup secara epifit dan memiliki hubungan simbiotik dengan koloni semut, yang membentuk rongga-rongga pada umbi hipokotilnya. Interaksi jangka panjang antara tanaman dan semut diyakini berkontribusi terhadap pembentukan dan akumulasi senyawa bioaktif yang bertanggung jawab atas aktivitas farmakologis Sarang Semut (Kuswandani et al., 2025). Kajian fitokimia melaporkan bahwa *M. pendens* mengandung beragam metabolit sekunder dengan potensi imunomodulator. Berdasarkan konsentrasi relatif dan konsistensi temuan antarpelitian, senyawa dominan dari yang tertinggi hingga terendah meliputi (Engida et al., 2015a; Hertiani et al., 2010; Soeksanto et al., 2010):

1. Senyawa fenolik dan flavonoid, seperti rosmarinic acid, procyanidin B1, quercetin, kaempferol, luteolin, dan derivat fenolik terglukosilasi
2. Polisakarida, yang berperan dalam stimulasi makrofag dan aktivasi respons imun bawaan
3. Tanin dan saponin, yang berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan dan imunostimulator; serta
4. Alkaloid, yang umumnya ditemukan dalam jumlah lebih kecil namun tetap memiliki aktivitas biologis.

Senyawa fenolik dan flavonoid merupakan komponen utama yang paling banyak dilaporkan pada *M. pendens* dan berperan penting dalam aktivitas imunomodulator dan antioksidan. Studi isolasi dan karakterisasi menunjukkan bahwa fraksi etil asetat-metanol mengandung senyawa fenolik terglukosilasi dengan gugus alifatik, yang terbukti meningkatkan proliferasi limfosit dan aktivitas fagositik makrofag (Ulfah et al., 2013). Senyawa-senyawa ini umumnya bersifat semi-polar hingga polar, dengan berat molekul menengah, sehingga memiliki kelarutan tinggi dalam pelarut etanol (Harborne, 1998). Dari aspek kepolaran, flavonoid, fenolik glikosida, dan polisakarida yang terdapat pada *M. pendens* dapat diekstraksi secara optimal menggunakan etanol dengan konsentrasi 70–95%. Hal ini menjelaskan

mengapa sebagian besar penelitian menggunakan metode maserasi dengan etanol, yang terbukti lebih efektif dibandingkan pelarut non-polar seperti n-heksana dalam mengekstraksi senyawa imunomodulator utama (Cowan, 1999; Hertiani et al., 2010). Keberadaan senyawa steroid atau triterpenoid pada *M. pendens* dilaporkan bersifat tidak konsisten dan bergantung pada spesies, lokasi tumbuh, serta metode ekstraksi, sehingga tidak selalu terdeteksi pada setiap ekstrak (Engida et al., 2015a).

Untuk mengevaluasi mekanisme imunomodulator secara *in vivo*, *Drosophila melanogaster* telah digunakan secara luas sebagai organisme model karena memiliki jalur imun bawaan yang terkonservasi secara evolusioner dengan mamalia, termasuk jalur NF- $\kappa$ B dan JAK/STAT. Sekitar 70–75% gen yang terkait dengan penyakit manusia memiliki ortolog pada *Drosophila*, menjadikannya model yang relevan untuk studi imunologi dan farmakologi praklinis (Agaisse and Perrimon, 2004). *Drosophila melanogaster* telah banyak digunakan sebagai organisme model genetik dalam penelitian biomedis selama lebih dari 100 tahun. Hewan coba ini telah memajukan pemahaman kita tentang berbagai proses biologis termasuk genetika, pewarisan, perkembangan embrio, pembelajaran, dan perilaku (Agaisse and Perrimon, 2004). Ada banyak keuntungan yang menjadikan *Drosophila* organisme model yang menarik, seperti kemudahan pemeliharaan, efektivitas biaya, lebih sedikit batasan etika, dan ketersediaan alat genetika yang besar dan canggih (Lemaitre and Hoffmann, 2007). Genom *Drosophila* telah diurutkan lengkap, terdiri dari sekitar 13.600 gen pengkode protein yang tersebar pada empat kromosom. Banyak mekanisme kekebalan *Drosophila* dilestarikan secara evolusioner dan ditemukan pula pada mamalia seperti manusia dan tikus. Model ini juga memungkinkan analisis cepat terhadap efek senyawa bioaktif terhadap respons imun, stres oksidatif, dan kelangsungan hidup organisme (Lemaitre and Hoffmann, 2007).

Meskipun sejumlah penelitian telah melaporkan bahwa ekstrak *Myrmecodia pendens* memiliki aktivitas biologis yang menguntungkan, termasuk potensi imunomodulator serta profil toksisitas yang relatif rendah, sebagian besar studi tersebut masih terbatas pada pendekatan deskriptif, seperti pengamatan survival rate atau uji toksisitas umum. Pendekatan tersebut belum sepenuhnya mampu menjelaskan mekanisme molekuler yang mendasari efek imunomodulator yang dihasilkan. Oleh karena itu, diperlukan kajian yang lebih mendalam untuk mengelucidasi jalur sinyal imun spesifik, khususnya yang melibatkan NF- $\kappa$ B dan JAK/STAT sebagai mediator utama dalam regulasi respons imun bawaan.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini mengintegrasikan karakterisasi fitokimia dengan evaluasi fungsional secara *in vivo* untuk memperjelas mekanisme imunomodulator ekstrak *M. pendens*, khususnya melalui jalur NF- $\kappa$ B dan JAK/STAT. Pendekatan ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah yang lebih komprehensif terhadap penggunaan tradisional Sarang Semut serta mendukung pengembangan kandidat fitofarmaka berbasis bukti ilmiah.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka rumusan masalah dari penelitian yaitu Bagaimana Efek Ekstrak Sarang Semut Sebagai

Imunomodulator Di Jalur Sinyal NF- $\kappa$ B dan JAK/STAT Pada Model *Drosophila Melanogaster* ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menganalisis efek imunomodulator ekstrak Sarang Semut (*Myrmecodia pendens*) terhadap regulasi jalur sinyal NF- $\kappa$ B dan JAK/STAT pada model *Drosophila melanogaster*.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menilai pengaruh pemberian ekstrak Sarang Semut terhadap kelangsungan hidup (survival) *Drosophila melanogaster* pada kondisi tantangan imun.
2. Menganalisis pengaruh ekstrak Sarang Semut terhadap ekspresi gen *dipthericin* (*dpt*) sebagai representasi aktivasi jalur NF- $\kappa$ B.
3. Menganalisis pengaruh ekstrak Sarang Semut terhadap ekspresi gen *Turandot A* (*totA*) sebagai representasi aktivasi jalur JAK/STAT.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

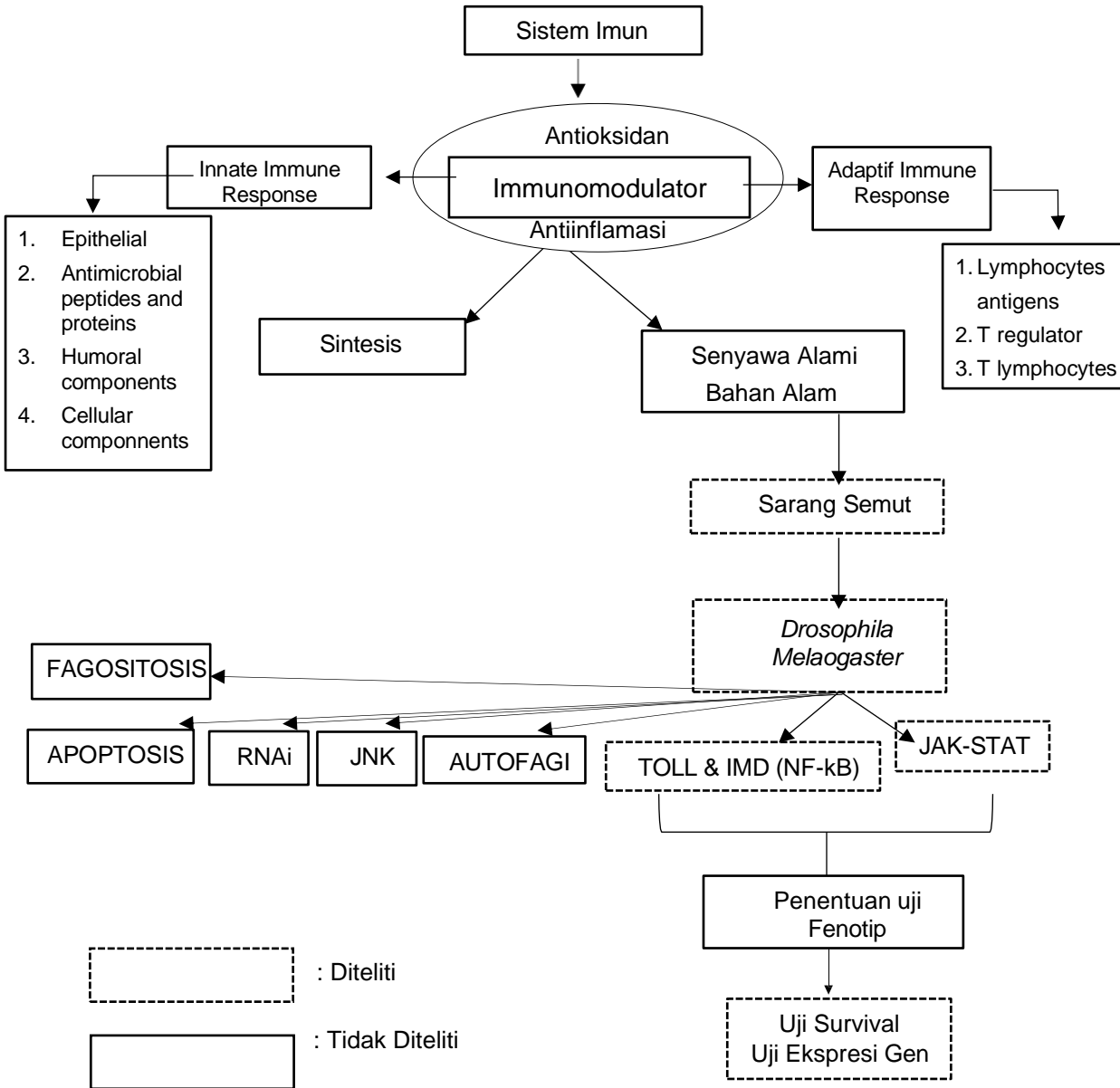
Memberikan kontribusi ilmiah dalam bidang biomedik mengenai mekanisme imunomodulator ekstrak Sarang Semut (*Myrmecodia pendens*) melalui regulasi jalur sinyal NF- $\kappa$ B dan JAK/STAT, khususnya pada ekspresi gen efektor imun seperti *dpt* dan *totA* pada model *Drosophila melanogaster*.

#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Memberikan dasar ilmiah bagi pemanfaatan Sarang Semut sebagai kandidat agen imunomodulator berbasis bahan alam, serta menjadi rujukan awal bagi penelitian lanjutan yang berfokus pada modulasi jalur imun bawaan.

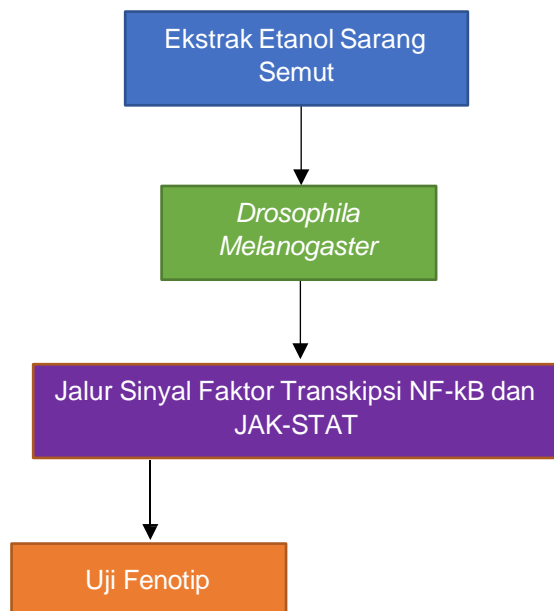
## BAB II KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS

### 2.1 Kerangka Teori







**Gambar 2.1 Kerangka Teori**

## 2.2 Kerangka Konsep



### Keterangan :

-  : Variabel Bebas
-  : Variabel Terkendali
-  : Variabel Antara
-  : Variabel Teriakat

**Gambar 2.2 Kerangka Konsep**

## 2.3 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini yaitu Sarang Semut sebagai imunomodulator dapat memperbaiki aktivitas sistem imun pada *Drosophila melanogaster*.